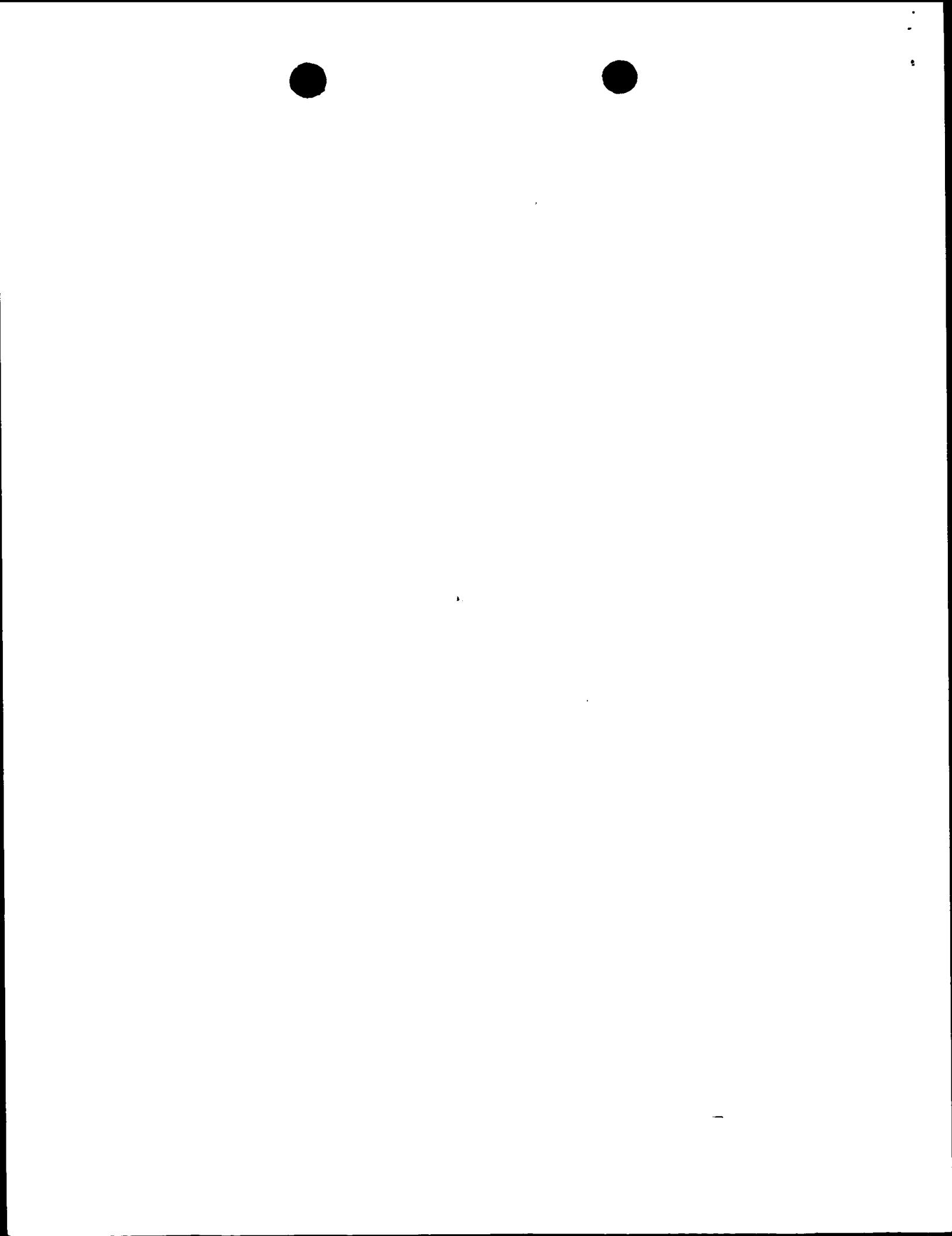


L1 ANSWER 3 OF 3 WPINDEX (C) 2002 THOMSON DERWENT
 AN 1989-292345 [40] WPINDEX
 CR 1989-292346 [40]
 DNN N1989-223021 DNC C1989-129551
 TI Medical material penetrable by cells and artificial skin - having sufficient mechanical strength to resist enzymatic decomposition and excellent assimilation.
 DC A96 B07 D22 P32 P34
 IN KATAKURA, T; KOIDE, M; KONISHI, J; MORI, Y; OHSAKI, K; OYAMADA, K; TATEBE,
 K; YOSHISATO, K; KONISHI, J T; YOSHIZATO, K; KONISHI
 PA (TERU) TERUMO CORP
 CYC 10
 PI WO 8908465 A 19890921 (198940)* JA 51p
 RW: BE DE FR GB IT NL SE
 W: AU US
 JP 01230366 A 19890913 (198943) <--
 AU 8932125 A 19891005 (199001)
 AU 8932126 A 19891005 (199001)
 JP 02034165 A 19900205 (199011)
 JP 02034171 A 19900205 (199011)
 JP 02071748 A 19900312 (199016)
 EP 403650 A 19901227 (199101)
 R: BE DE FR GB IT NL SE
 EP 411124 B1 19931013 (199341) EN 18p A61L027-00
 R: BE DE FR GB IT NL SE
 DE 68909933 E 19931118 (199347) A61L027-00
 US 5263983 A 19931123 (199348) 13p A61F002-04
 EP 403650 B1 19940525 (199421) EN 28p A61L027-00
 R: BE DE FR GB IT NL SE
 DE 68915540 E 19940630 (199427) A61L027-00
 US 5350583 A 19940927 (199438) 9p A61F002-10
 EP 403650 A4 19910131 (199515)
 JP 2610471 B2 19970514 (199724) 4p A61L027-00
 JP 2645098 B2 19970825 (199739) 5p A61L027-00
 ADT WO 8908465 A WO 1989-JP257 19890309; JP 01230366 A JP 1988-53837 19880309;
 JP 02034165 A JP 1988-183479 19880725; JP 02034171 A JP 1988-183478
 19880725; JP 02071748 A JP 1988-221337 19880906; EP 403650 A EP
 1989-903232 19890309; EP 411124 B1 EP 1989-903231 19890309, WO 1989-JP258
 19890309; DE 68909933 E DE 1989-609933 19890309, EP 1989-903231 19890309,
 WO 1989-JP258 19890309; US 5263983 A WO 1989-JP257 19890309, US
 1990-576493 19900907; EP 403650 B1 EP 1989-903232 19890309, WO 1989-JP257
 19890309; DE 68915540 E DE 1989-615540 19890309, EP 1989-903232 19890309,
 WO 1989-JP257 19890309; US 5350583 A Cont of US 1990-576494 19900907, US
 1992-970955 19921103; EP 403650 A4 EP 1989-903232 ; JP 2610471 B2
 JP 1988-53836 19880309; JP 2645098 B2 JP 1988-221337 19880906
 FDT EP 411124 B1 Based on WO 8908466; DE 68909933 E Based on EP 411124, Based
 on WO 8908466; US 5263983 A Based on WO 8908465; EP 403650 B1 Based on WO
 8908465; DE 68915540 E Based on EP 403650, Based on WO 8908465; JP 2610471
 B2 Previous Publ. JP 01230365; JP 2645098 B2 Previous Publ. JP 02071748
 PRAI JP 1988-53836 19880309; JP 1988-53837 19880309; JP 1988-183478
 19880725; JP 1988-183479 19880725; JP 1988-221337 19880906
 REP JP 58121958; JP 61154567; US 4424208; EP 52288; US 4522753; DE 2631909; JP
 57168920
 IC A61L027-00
 ICM A61F002-04; A61F002-10; A61L027-00
 AB WO 8908465 A UPAB: 19940722
 An improved medical material, penetrable by cells, which contains modified
 collagen being 0-80% of helical structure and a carrier (1) which has a
 higher resistance to enzymatic decomposition than the collagen. The
 modified collagen is a collagen from which the terminal part having an
 antigen is removed. The carrier (1) can be collagen, fibroin polylactic
 acid, muco polyglucose or alginic acid. It can also be a modified collagen



from which the terminal part having an antigen is removed, or a collagen, having an introduced cross-linked structure or a fibrilised collagen with or without an introduced cross-linked structure. The medical material has the structure of a film, or a sponge with the carrier contained in the matrix.

An artificial skin comprises, as a wound-contacting layer, this medical material in which fibrilised collagen is dispersed in the modified collagen which is in matrix condition, a supporting layer made of fibroin, and a water transmitting layer laminated on the other side of the supporting layer. An anti-bacterial agent is contained in at least one of the layers.

ADVANTAGE - Having sufficient medical strength to resist enzymatic decomposition and having excellent assimilation.

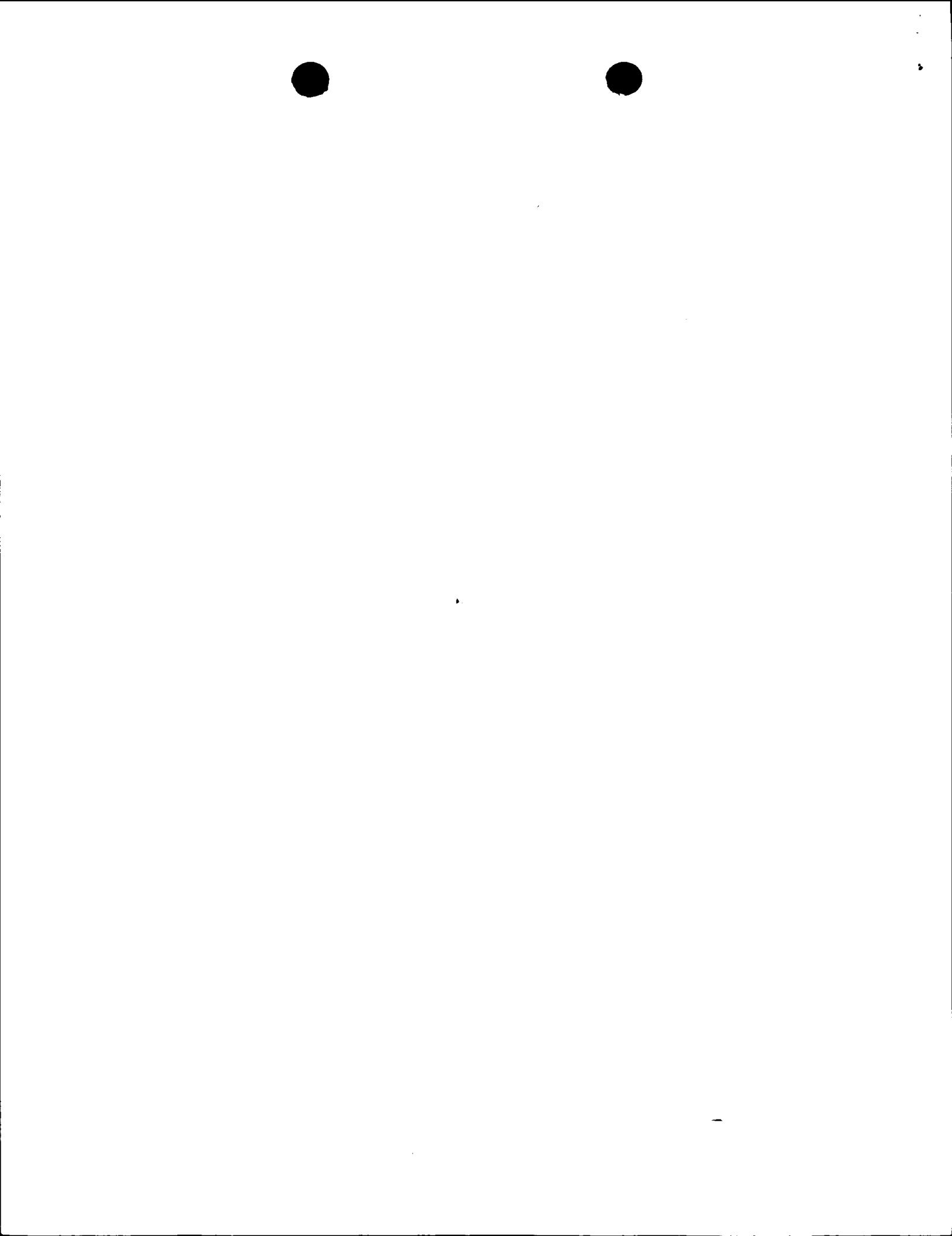
Dwg.0/2

Dwg.0/2

FS CPI GMPI

FA AB

MC CPI: A12-V01; A12-V03A; B04-B04A1; B04-C02; B12-A01; B12-A07; B12-M02F;
D09-C04B



⑪ 公開特許公報 (A)

平1-230366

⑫ Int.CI.

A 61 L 27/00

識別記号

府内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)9月13日

C - 6971-4 C
Q - 6971-4 C

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全7頁)

⑭ 発明の名称 細胞侵入性医用材料

⑮ 特 願 昭63-53837

⑯ 出 願 昭63(1988)3月9日

⑰ 発明者	吉里 勝利	神奈川県海老名市大谷40-1	518
⑰ 発明者	小西 淳	静岡県富士市大淵2656番地の1	テルモ株式会社内
⑰ 発明者	小出 幹夫	静岡県富士市大淵2656番地の1	テルモ株式会社内
⑰ 発明者	小山 田香	静岡県富士市大淵2656番地の1	テルモ株式会社内
⑰ 発明者	大崎 健一	静岡県富士市大淵2656番地の1	テルモ株式会社内
⑰ 発明者	片倉 健男	静岡県富士市大淵2656番地の1	テルモ株式会社内
⑰ 発明者	森 有一	静岡県富士市大淵2656番地の1	テルモ株式会社内
⑰ 出願人	テルモ株式会社	東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号	
⑰ 代理人	弁理士 高木 千嘉	外2名	

明細書

1. 発明の名称 細胞侵入性医用材料

2. 特許請求の範囲

- 1) 担体にヘリックス含量が0~80%である変性コラーゲンを結合または被覆したことを特徴とする細胞侵入性医用材料。
- 2) 担体が生体吸収材料である請求項1の医用材料。
- 3) 生体吸収材料がコラーゲンである請求項1または2の医用材料。
- 4) コラーゲンが熱脱水架橋あるいは化学架橋されている請求項1~3のいずれかの項に記載の医用材料。
- 5) コラーゲンおよびヘリックス含量が0~80%である変性コラーゲンを混合し、フィルムまたは多孔体を形成させた後架橋されたことを特徴とする細胞侵入性医用材料。
- 6) 架橋されたコラーゲンフィルムあるいは多孔体をヘリックス含量0~80%である変性コラ-

ゲン溶液で被覆したことを特徴とする細胞侵入性医用材料。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は細胞侵入性医用材料に関する。

さらに詳しくは本発明は担体にヘリックス含量が0~80%である変性コラーゲンを結合あるいは被覆した細胞侵入性医用材料に関する。

本発明の医用材料は生体内に埋入されて生体組織と同化され、あるいは創傷面に被覆されて真皮組織に変換されるので医学および生物学の分野において人工皮膚、人工血管等として利用される。

[従来の技術]

生体組織に何らかの異常が生じた場合、自己の他部位の組織あるいは、親族など免疫原性の少ない個体からの同種移植が好ましいがその様な供給が困難な場合には人工物をもってそれに代替するという発想は古くから存在した。しかし、当然免疫拒絶反応の対象となるケースが多く、そのため組織や免疫系細胞から不感作であるような、いわ

ゆる組織反応が此一項目を求める努力が続けられている。ポリウレタンを代表とする合成高分子を、より疎水化させる方向の研究などはその一例である。また、これとは全く正反対に、免疫反応を引き起こす前に速やかに物質が組織と同化してしまうことにより器官としての機能を付与するという考え方がある。人工物としては生体由来材料であるコラーゲン等を選択し、線維芽細胞等組織修復機能を持った細胞を早期に侵入させて、結合組織様の組織を構築させて目的の組織をおおわせ免疫反応を免れる考え方で、後者の方がより理想に近い形である。

コラーゲンを用いた人工材料は生体由来であるため、確かに細胞組織に対する親和性は大きいと考えられるものの、生体内でコラゲナーゼにより容易に分解・吸収されるものである。そこで使用するにあては、何らかの手段で架橋を導入し、物性面の強化をはかる必要がある。架橋法としては加熱による脱水架橋、薬品を用いる化学的架橋等を採用し得る。このうち熱脱水架橋は薬品処理

に比べ安全性が高いが、物性的にコラゲナーゼ酵素に対する耐性が化学的架橋に対して低い。そこで、化学的架橋を熱架橋と併用させたり、化学的架橋单独で用いる手段が選択される。これを実施すると、物性面での性質向上が著しい。例えば、110 °Cの温度で真空中に24時間置いて熱的な架橋を導入した場合には、コラゲナーゼ3 unit/ml中に37 °C下で静置すると1日以内に溶解するのに対し、イソシアネート共架橋のみを施した場合にはコラゲナーゼ100 unit/ml中に37 °Cで7日経過しても形態に変化が見られない。ところが、かかる強固な架橋を導入すると、導入前にコラーゲンが有していた細胞、組織に対する親和性が大幅に低下し、細胞侵入が阻止される傾向が出現する。つまり物性面の強化と、細胞、組織に対する親和性という生物学的性能の向上とは、両立が困難な相反する事象であり、満足する材料は從来求め得なかった。

【問題点を解決するための手段】

本発明の目的は生体内に埋入または創傷面に被

- 3 -

- 4 -

覆した際に生体内の分解酵素に対して抵抗性を有し、一定期間必要な機械的強度を保持し、かつ細胞、組織に対する親和性が良好で増殖した細胞が容易にその内部に入り込みやすい医用材料を提供することにある。

かかる本発明の目的は以下の構成によって達成される。

- 1) 担体にヘリックス含量が0～80%である変性コラーゲンを結合または被覆したことを特徴とする細胞侵入性医用材料。
- 2) 担体が生体吸収材料である1項の医用材料。
- 3) 生体吸収材料がコラーゲンである1または2項の医用材料。
- 4) コラーゲンが熱脱水架橋あるいは化学架橋されている1～3項のいずれかの項に記載の医用材料。
- 5) コラーゲンおよびヘリックス含量が0～80%である変性コラーゲンを混合し、フィルムまたは多孔体を形成させた後架橋されたことを特徴とする細胞侵入性医用材料。

6) 架橋されたコラーゲンフィルムあるいは多孔体をヘリックス含量0～80%である変性コラーゲン溶液で被覆したことを特徴とする細胞侵入性医用材料。

本発明のヘリックス含量0～80%の変性コラーゲンは、牛真皮由来のコラーゲンを酸またはアルカリ処理し、得られた三重鎖ヘリックスを有するコラーゲンを水の存在下で50～125 °C好ましくは90～121 °Cで20分～24時間加熱することによって得られる。ヘリックス含量とはコラーゲン特有の三重鎖ヘリックスの含量を意味し、変性コラーゲンではこのヘリックスがランダムコイル化しているためヘリックス含量が変性度に対応する。このヘリックス含量は円偏光2色性分光計(CD)や赤外分光光度計(IR)で測定することができる[P. L. Gordon et al., Macromolecules, 1 (6) 954 (1974)]。

本発明の変性コラーゲンのヘリックス含量は0～80%であり、より好ましくは0～50%である。原料コラーゲンは酸またはアルカリ処理したコ

- 5 -

-410-

- 6 -

ラーゲンをさらにブレーザーまたはペプシンによりその分子末端のチロペプチドを消化除去し、抗原性を無くしたものが望ましい。

上記変性コラーゲンが結合または被覆される担体は、生体内の分解酵素によって分解されず一定の期間、機械的強度を有し、生体に受容されるものが使用される。このような担体の例としてポリエステル、ポリウレタン、塩化ビニルのような合成樹脂をあげることができるが好適には、コラーゲン、フィブロイン、ポリ乳酸のような生体吸収材料が使用される。

最も好ましくは、コラーゲンを加熱処理または架橋剤で処理した架橋コラーゲンが使用される。コラーゲンの架橋は常法に従ってコラーゲンを加熱処理するか架橋剤で処理することによって実施される。

加熱処理による場合は、コラーゲンを真空中で110℃に2時間以上保持して脱水するのが望ましい。

架橋剤で処理する場合は架橋剤には特に制限は

なく、グルタリルデヒドのようなアルデヒド系架橋剤、ヘキサチレンジイソシアネートのようなイソシアネート系架橋剤、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩のようなカルボジド系架橋剤等が使用される。

架橋度が低すぎると医用材料としての十分な物理的強度が得られず、逆に高すぎるとコラーゲンの構造、性質が損われる所以避けるべきである。0.01~5% (w/v)、好ましくは1~3% (v/v) 架橋剤濃度で架橋させると適当な架橋度のコラーゲンが得られる。

架橋が導入されるべきコラーゲンは三重鎖ヘリックスを有する分散状の水溶性のものでは架橋しても物性があまり向上しないので分散状コラーゲンを37℃でりん酸系の緩衝液を用いて中和処理し、生体内にあるような周期性線維構造をもつ再構成された線維コラーゲンの形にすることが好ましい。これにより架橋処理との相乗効果で物性が飛躍的に向上する。

- 7 -

本発明において担体としてコラーゲンを使用する場合細胞侵入性医用材料は次の方法によって作製される。

- 1) コラーゲン水溶液を調製し、これを2分して一方はそのまま放置し他方はこのコラーゲン水溶液を加熱処理して変性させることにより変性コラーゲンとする。両溶液を混合した後、ソルベントキャスティング法によりフィルムを、凍結乾燥法により多孔性スポンジを作製した後、該フィルムあるいは該多孔性スポンジに熱架橋あるいは化学架橋を形成させることにより本発明の医用材料を作製する。
- 2) コラーゲン水溶液を作製した後、ソルベントキャスティング法によりフィルムあるいは凍結乾燥法により多孔性スポンジを作製する。その後、熱架橋反応あるいは化学架橋反応を行なう。一方、変性コラーゲンはコラーゲン水溶液を加熱処理によって変性させることにより別途作製する。該架橋コラーゲンフィルムあるいは多孔性スポンジを該変性コラーゲン溶液に浸漬した

後、取り出し自然あるいは真空あるいは凍結乾燥することにより本発明の医用材料を作製する。

コラーゲン以外の担体を使用する場合にも上記と同様の方法により変性コラーゲンの水溶液に浸漬して担体に変性コラーゲンを被覆または結合させる。

担体に対する変性コラーゲンの組成はおよそ5~80% (v/v) であり、より好ましくは10~50% (v/v) である。

次に実施例および試験例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

実施例 1 アテロコラーゲン・変性アテロコラーゲンマトリックスの調製
アテロコラーゲン (A C) 1.0 g を pH3.0 の希塩酸に溶解させた。

この溶液を60℃の恒温槽で30分間保持したのち、室温下で2時間放置して変性アテロコラーゲン (H A C) の溶液を得た。このようにして得られた変性アテロコラーゲンのヘリックス含量は約40%であった。0.3% (v/v) アテロコラーゲン

- 9 -

-411-

- 10 -

(pH3.0) 滴液を複数回ながら、0.3v/v% 変性アテロコラーゲン溶液を加し混合した。この溶液をステンレスバットに注入し、そのまま -30°C に急速凍結し、十分凍結した後、-40°C / 0.1 トール本満の真空下で凍結乾燥した。さらに生成物を 50 ミリトール本満の真空下 110°C、24時間処理して熱脱水架橋した。

比較例 1 アテロコラーゲンマトリックスの調製

アテロコラーゲン (A C) 1.0 g を 0.3v/v% の濃度になるように pH3.0 の希塩酸に溶解させた。この溶液を上記の方法で凍結乾燥し、さらに熱脱水架橋した。

試験例 1 アテロコラーゲン・変性アテロコラーゲンマトリックスの *in vitro* 細胞侵入性試験

上記実施例 1、および比較例 1 で得られたマトリックスについて、ラットの皮膚線維芽細胞を用いて *in vitro* で培養実験を行ない細胞侵入性の評価を行なった。

- 11 -

- 12 -

表 - 1
コラーゲンマトリックスへの
in vitro 細胞侵入性試験

試 料	細 胞 侵 入 性	ス ポ ニ ジ の 形 态 保 持 性
A C	-	#
A C 20重量% H A C	+	#
A C 33重量% H A C	#	#
A C 50重量% H A C	#	#
A C 67重量% H A C	#	#
A C 80重量% H A C	#	+

注) 細胞侵入性 スポンジの形態保持性
- 全くなし 消失 (溶解)
+ 軽微に侵入 ほとんど溶解
+ 小規模に侵入 構体は残存しているが著しい形態変化
++ 中程度に侵入 小規模の収縮・溶解
頗著に侵入 形態不変

表 - 1 から、A C 単独のマトリックスに対し、H A C を混合したマトリックスでは、大幅に細胞の侵入性が向上することが判った。但し、スpon

ジの形状維持の観点からは、H A C の重量%が 80% 未満であることが好ましいといえる。

比較例 2 線維化アテロコラーゲンの調製

アテロコラーゲン 1.0 g を pH3.0 の希塩酸に溶解して 0.3v/v% にした。この溶液を 4°C の恒温槽に入れ攪拌しながら、りん酸緩衝液を加え、終濃度が 0.1% (v/v) アテロコラーゲン、30mM りん酸・2・ナトリウム、100mM NaCl であるコラーゲン溶液を調製した。ついで 37°C の恒温槽に 1 日浸漬し、線維化コラーゲン (F C) 液を得た。この液を遠心分離 (5000r.p.m., 10分) して、濃縮し、0.3% (v/v) 線維化アテロコラーゲン (F C) 液を調製した。この溶液を -30°C で急速凍結した後、凍結乾燥を行ないスポンジを作製した。その後このスポンジを真空下 110°C、2 時間処理し熱脱水架橋した。

実施例 2 線維化アテロコラーゲン・変性アテロコラーゲンマトリックスの調製

上記で調製した 0.3% (v/v) 線維化アテロコ

- 13 -

-412-

- 14 -

ラーゲン (F C) と 1 (v/v) 変性アテロコラーゲン (H A C) を 37℃で混合し、1時間攪拌した。この溶液を -30℃で急速凍結した後、凍結乾燥を行ないスポンジを作製した。その後、このスポンジを真空下 110℃、2時間処理し、熱脱水架橋した。

試験例 2 線維化アテロコラーゲン・変性アテロコラーゲンマトリックスの *in vitro*細胞侵入性試験

上記実施例 2、および比較例 2で得られたマトリックスについて、試験例 1 と同様の操作でラットの線維芽細胞を用いて *in vitro*で培養実験を行ない、細胞侵入性を評価した。

評価の結果を表-2に示した。

(以下余白)

表-2
ラーゲンマトリックスへの
*In vitro*細胞侵入性試験

試 料	細胞 侵入性	スポンジの 形態維持
F C	+	卅
F C + 10重量% H A C	#	卅
F C + 20重量% H A C	#	卅
F C + 50重量% H A C	#	卅

表-2から、F Cを基材とするマトリックスは、全てスポンジの形態維持が良く、安定性に優れていた。細胞の侵入では、F C単独でも若干の偏在的細胞侵入が見られたものの、H A C添加系では非常に多くの細胞が、しかも均一に分散して侵入しており、スポンジの形状も *in vitro*培養実験系でありながら *in vivo* の生体組織に近い様相を呈していた。

試験例 3 線維化アテロコラーゲン・変性アテロコラーゲンマトリックスの *In vivo* 皮下埋入試験

実施例 2、および比較例 2で作製したマトリッ

- 15 -

クスをラット皮下に埋入し、病理学的に組織像を検索する。

皮下埋植（埋入）には、約 200g の *Vistar-KY* 系、雌性ラットを用いる。埋入前に、5倍希釈ネンブタールで麻酔後ラットの背面を手術用のイソジン液（明治製薬製）で漏らし、毛刈り用カミソリで毛の刈り残しがないように、背面を注意深く剃毛する。その後、剃られた背面をイソジンとエタノールで消毒する。各々の切り込みから、ラットの皮筋下の棘性結合織内に空隙を作るよう切り込みを広げる（ただし、隣接する切り込み同志は連絡しないように配慮する。）。この空隙に検体をさし込み、検体全体が平らに横たわるようにする。角針付ナイロン糸で切り口を縫合する。切り口は 3 鈎縫う。同じ検体を別のラットにも同様にして埋入する。

埋入後 3、28日目に動物をエーテルあるいは 2 倍希釈ネンブタールを用いて殺す。埋入検体が組織中に留まっているようにして、ラットの背筋上の皮膚組織を 8cm × 12cm あるいはそれ以上の大き

さに切り取る。この組織を 10% 中性緩衝ホルマリン溶液中に置き、一昼夜放置し固定後、病理組織検索を施す。

病理組織検索は組織からの検体の切り出しに始まる。検体が確実に含まれるように、組織を 0.5 cm × 2.5 cm 程度のたんざく状に切り出す。これをエタノール、次にキシレンで透徹し、最後にパラフィンに置換する。置換後、固型パラフィンの加熱溶解液に、検体を含む組織を置き、急冷してパラフィン包埋を完了する。包埋された組織は、ヤマト機器回転式ミクロトームにて薄切を行ない、厚さ 4 μm のパラフィン切片とする。これを脱パラフィンした後、任意の染色法で病理組織染色を行ない、プレパラートを完成する。病理組織染色として、ヘマトキシリントン・エオジン (H-E) 染色、アザン染色、レゾルシン・フクシン染色等を採用できる。結果を表-3に示した。

(以下余白)

- 17 -

- 18 -

皮下埋入試験の病理組織変化

試 料	組 織 変 化		
	3 日 目	28 日 目	
好中球 浸潤	線維芽 細胞侵入	肉芽組織 の萎縮	
FC	#	#	#
FC + 10重量%HAC	+	+	+
FC + 20重量%HAC	#	+	+
FC + 50重量%HAC	#	#	+

F Cだけでは、3日目においては好中球浸潤が強くかつ線維芽細胞の侵入は中等度であり、28日目においては、出来上がった肉芽組織が萎縮している。それに対し、H A Cが10ないし20重量%はいる事により3日目における好中球浸潤は弱く、逆に線維芽細胞侵入は、一層良好となる。さらに28日目における肉芽組織の萎縮も著しく緩和される事が明らかである。

実施例 3 変性コラーゲンを被覆した架橋コラーゲンの調製

比較例 2で得た線維化アテロコラーゲン(F C)凍結乾燥スポンジを0.01%および1%ヘキサメチ

- 19 -

スを、試験例3の手法に準じてラット皮下に埋入し、病理・組織学的検索に付す。但し、試料は7日後、14日後に取り出した。結果を表-4に示した。

(以下余白)

レンジ - ジーンアネット(H D I) - エタノール溶液に一夜夜没漬し、化学架橋を導入した。それぞれのスポンジに実施例1で得られた変性コラーゲン(H A C)水溶液を30ml添加し、十分浸漬後再び凍結乾燥してスポンジ化し、それを真空下、110°Cで2時間加熱処理、および24時間加熱処理を施し、熱脱水架橋を導入した。こうして、変性コラーゲン(H A C)を被覆したコラーゲンマトリックスを得た。最終的な組成比はH A Cが10重量%となるようにした。

比較例 3 架橋コラーゲンの調製

実施例3のうち、変性コラーゲン(H A C)水溶液の添加の過程を省いた、単独の線維化アテロコラーゲン(F C)のみの凍結乾燥スポンジ(架橋の導入は実施例3と同一)を比較例3として用意した。

試験例 4 変性コラーゲン被覆架橋コラーゲンマトリックスの in vivo 皮下埋入試験

実施例3および比較例3で作製したマトリック

- 20 -

皮下埋入試験の病理組織変化
表 4

試 料	架 橋 条 件	7日後および14日後の組織変化			自己組織化
		好中球浸潤	線維芽細胞侵入	自己組織化	
FC	0.01% H D I 架橋 + 热架橋 2時間	#	+	-	-
HAC被覆FC	"	+	+	+	+
FC	1% H D I 架橋 + 热架橋 2時間	"	"	-	-
HAC被覆FC	"	"	"	-	-
FC	1% H D I 架橋 + 热架橋 24時間	"	"	-	-
HAC被覆FC	"	"	"	-	-

- 21 -

-414-

- 22 -

それより比較例とされたいた F C は、一部好中球等の浸潤もあるものの、細胞成分自体の浸潤が、炎症性および網内系細胞も含め、極めて悪い。それに比して、それより H A C を被覆した F C は、細胞成分の浸潤が甚だ良好で、それに伴って一部自己組織化も行なわれており、中には異物反応がやや強いものもあるものの、特に H A C 被覆 F C 0.01% H D + 架橋 + 热架橋 2 時間の試料に至っては好中球浸潤すら既に少ない極めて真皮に近い構造を試料の部位に再構築しており、当発明の目的等を考えても最も理想に近いマトリックスであると言える。

実施例 4 シリコーン膜含有コラーゲン スポンジの調製

テフロン上に 50% *silastic* シリコーン接着剤型 A (Dow Corning 社製) のヘキサン溶液を精査被覆用具 (アブリケーター) を用いて塗布し製膜した。塗布した直後に実施例 3 によって製造したスponジをのせ、室温で 10 分程度放置した後、60°C で少なくとも 1 時間オーブンで硬化させた。

- 23 -

従って本発明の医用材料は埋入型人工臓器例えば生体内留置人工心臓、人工血管等や深度熱傷時の人工被覆材として利用される。

試験例 5 皮膚欠損創への移植試験

実施例 4 に示したスponジを使用して、ラットの皮膚欠損創への移植試験を行なった。ラット背部皮膚に皮下筋膜を創面とする全創皮膚欠損創 (2 cm × 2 cm) を作製し、シリコーン膜を表面に付与した極体を結合締合した。動物は移植後 4 週目に殺し、移植植物と創床を切り取り、病理検索を施した。4 週目では創取縮はあまり見られず、良好な肉芽組織が形成し、表皮再生が見られた。

[発明の効果]

本発明の医用材料は、極体にヘリックス含量が 0 ~ 80% である変性コラーゲンを結合または被覆したものからなるため、生体内に埋入あるいは創傷面に被覆された際にコラゲナーゼに対して抵抗性を有し、一定期間必要とされる機械的強度を保持することができるとともに、生体適合性に優れ、その内部に増殖した細胞が容易に入り込むことができる。アテロコラーゲンを原料として得られる医用材料は抗原性を有しないので特に望ましい。

- 24 -

特許出願人 テルモ株式会社

代理人 助理士 高木丁 
(外 2 名)

